

Translation

PATENT COOPERATION TRÉATY

PCT 10/049,480

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

7

Applicant's or agent's file reference 1A/99	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/RU99/00289	International filing date (day/month/year) 12 August 1999 (12.08.99)	Priority date (day/month/year) 2002 (..2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/711, 35/14, 35/16, 35/60		RECEIVED SEP 25 2002
Applicant ASAFOV, Alexandr Vilenovich		TECH CENTER 1600/2900

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11 March 2001 (11.03.01)	Date of completion of this report 11 December 2001 (11.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/RU	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/RU99/00289

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/RU 99/00289

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

D1: SU 1635330 A3

D2: DE 3501349 A1

D3: FR 2302104 A1

D4: EP 0083469 A2

D5: WO 88/09179 A1

The documents D2-D5 characterise the general prior art on this issue.

D1 describes a plasma-substitutive solution "polyoxidan" for treating traumas and haemorrhages that contains polyethyleneglycol, sodium chloride and potassium iodide. D1 also describes a method for producing a plasma-substitutive solution that contains 1500-20000 polyethyleneglycol into which sodium chloride and potassium iodide are added.

D1 is the closest prior art to the present inventions.

Claim 1 of the present invention differs from D1 in that the plasma-substitutive composition further includes a component having a blood-corrective and immuno-modulating action and capable of activating the hematopoiesis system, said component consisting of a physiologically acceptable salt of a derived DNA obtained from animal raw material. Consequently, Claims 1-9 of the present invention meet the criterion of novelty.

Considering that this distinguishing feature is not

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/RU 99/00289

described in D2-D5, Claims 1-9 meet the criterion of inventive step.

The method described in Claim 10 for producing the plasma-substitutive composition differs from D1 in that it involves further adding a physiological solution of a physiologically acceptable salt of a derived DNA obtained from animal raw material, in an amount and under conditions ensuring the efficiency of the solution and the preservation of its isotonic properties.

As these distinguishing features are not described in D2-D5, Claims 10-13 of the present invention meet the criteria of novelty and inventive step.

In regard of Claims 1-13, the present invention is industrially applicable.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

(статья 36 и правило 70 PCT)

№ дела заявителя или агента: 1A/99	Для дальнейших действий см. уведомление о пересылке заключения международной предварительной экспертизы (форма PCT/PEA/416).	
Номер международной заявки: PCT/RU 99/00289	Дата международной подачи: 12 августа 1999 (12.08.1999)	Самая ранняя дата приоритета: -
Международная патентная классификация (МПК-7): A61K 31/711, 35/14, 35/16, 35/60		
Заявитель: АСАФОВ Александр Виленович и др.		
<p>1. Данное заключение международной предварительной экспертизы подготовлено настоящим Органом международной предварительной экспертизы и направлено заявителю в соответствии со статьей 36 PCT.</p> <p>2. Данное заключение содержит всего <u>3</u> листа, включая данный общий лист</p> <p><input type="checkbox"/> Данное заключение сопровождается также ПРИЛОЖЕНИЯМИ, т.е. листами описания, формулы и/или чертежей, которые были изменены и являются основой для данного заключения и/или листами, содержащими исправления, представленные настоящему Органу (см.Правило 70.16 и пункт 607 Административной инструкции PCT).</p> <p>Упомянутые приложения содержат всего _____ листа</p>		
<p>3. Данное заключение содержит информацию, относящуюся к следующим разделам</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Основа заключения</p> <p>II <input type="checkbox"/> Приоритет</p> <p>III <input type="checkbox"/> Отсутствие заключения относительно новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Нарушение единства изобретения</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Утверждение относительно новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости; ссылки и пояснения в обоснование утверждения (Статья 35(2))</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Некоторые цитируемые документы</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Некоторые дефекты международной заявки</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Некоторые замечания, касающиеся международной заявки</p>		
Дата представления требования: 11 марта 2001 (11.03.2001)	Дата подготовки заключения: 11 декабря 2001 (11.12.2001)	
Наименование и адрес Органа международной предварительной экспертизы: Федеральный институт промышленной собственности Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА	Уполномоченное лицо: Л. Конюхова Телефон №: (095)240-2591	

Форма PCT/PEA/409 (общий лист) (июль 1998)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Международная заявка №

PCT/RU 99/00289

I. Основа заключения

1. Элементы международной заявки:*

☒ международная заявка в том виде, в котором она была подана

☐ описание:

страницы _____ первоначально поданные

страницы _____ поданные вместе с требованием,

страницы _____ поданные с письмом от _____

☐ формула изобретения:

страницы _____ первоначально поданные

страницы _____ поданные (вместе с объяснениями) по Статье 19

страницы _____ поданные вместе с требованием,

страницы _____ поданные с письмом от _____

☐ чертежи:

страницы _____ первоначально поданные,

страницы _____ поданные вместе с требованием,

страницы _____ поданные с письмом от _____

☐ часть описания, касающаяся перечня последовательностей:

страницы _____ первоначально поданные,

страницы _____ поданные вместе с требованием,

страницы _____ поданные с письмом от _____

2. Все отмеченные выше элементы были поданы в настоящий Орган или представлены на языке, на котором была подана международная заявка, если иное не указано в данном пункте.

Эти элементы были поданы в настоящий Орган или представлены на следующем языке _____
который является:

☐ языком перевода, представленного для целей международного поиска (Правило 23.1 (в)).

☐ языком публикации международной заявки (Правило 48.3 (в)).

☐ языком перевода, представленного для целей международной предварительной экспертизы (Правило 55.2 и/или 55.3).

3. Относительно любой последовательности нуклеотидов и/или аминокислот, содержащейся в международной заявке, международная предварительная экспертиза была проведена на основе перечня последовательностей:

☐ содержащегося в международной заявке в письменной форме.

☐ поданного вместе с международной заявкой в машиночитаемой форме.

☐ представленного позже в настоящий Орган в письменной форме.

☐ представленного позже в настоящий Орган в машиночитаемой форме.

☐ Представлено утверждение о том, что позже представленный перечень последовательностей в письменной форме не выходит за пределы раскрытого в международной заявке в том виде, в каком она была подана.

☐ Представлено утверждение о том, что информация, записанная в машиночитаемой форме, идентична перечню последовательностей в письменной форме.

4. ☐ Изменения привели к изъятию:

☐ страниц описания _____

☐ пунктов формулы №№ _____

☐ страницы/фиг. чертежей _____

5. ☐ Настоящее заключение составлено без учета (некоторых) изменений, так как они выходят за рамки первоначально поданных материалов заявки, как указано на дополнительном листе (Правило 70.2(c))**

* Заменяющие листы, которые были представлены в Получающее ведомство в ответ на его предложение в соответствии со Статьей 14, расцениваются в данном заключении как "первоначально поданные" и не прилагаются к заключению, поскольку они не содержат исправлений (Правило 70.16 и 70.17)

** Любой заменяющий лист, содержащий такие изменения, должен быть рассмотрен в соответствии с пунктом I и приложен к данному заключению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТИЗЫ

Международная заявка №

PCT/RU 99/00289

V. Утверждение в соответствии со ст. 35(2) в отношении новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости; ссылки и пояснения, подкрепляющие такое утверждение

I. Утверждение

Новизна (N)	Пункты	1-13	ДА
	Пункты		НЕТ
Изобретательский уровень (IS)	Пункты	1-13	ДА
	Пункты		НЕТ
Промышленная применимость (IA)	Пункты	1-13	ДА
	Пункты		НЕТ

2. Ссылки и пояснения (правило 70.7)

D1: SU 1635330 A3

D2: DE 3501349 A1

D3: FR 2302104 A1

D4: EP 0083469 A2

D5: WO 88/09179 A1

D2-D5 - характеризуют общий уровень техники по данной проблеме.

В D1 описан плазмозамещающий раствор «полиоксидан» для лечения шока и кровопотери, содержащий полиэтиленгликоль, натрия хлорид, калия иодид. В D1 описан также способ получения плазмозамещающего раствора, содержащего полиэтиленгликоль 1500-20000, в который добавляют натрия хлорид и калия иодид.

D1 является наиболее близким аналогом заявленных изобретений.

Заявленное изобретение по пункту 1 отличается от D1 тем, что плазмозамещающий состав дополнительно содержит компонент гемокорректирующего и иммуномодулирующего действия со способностью активации системы кроветворения, в качестве которого используют физиологически приемлемую соль производной ДНК, приготовленную из животного сырья.

Следовательно, п.п. 1-9 соответствуют критерию «новизна».

С учетом того, что этот отличительный признак не известен из D2-D5, п.п. 1-9 соответствуют критерию изобретательский уровень.

Способ получения плазмозамещающего раствора по пункту 10 отличается от D1 дополнительным введением в физиологический раствор физиологически приемлемой соли производной ДНК, полученной из животного сырья, в количестве и при условиях, обеспечивающих эффективность раствора и сохранение его изотоничности.

На основании того, что эти отличительные признаки не известны из D2 - D5, п.п. 10-13 формулы изобретения соответствуют критериям «новизна» и «изобретательский уровень».

Изобретение по п.п. 1-13 является промышленно применимым.



1
1

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

ИСПРАВЛЕННЫЙ ВАРИАНТ

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
22 февраля 2001 (22.02.2001)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 01/12201 A1

(51) Международная патентная классификация⁷: A61K
31/711, 35/14, 35/16, 35/60

21) Номер международной заявки: PCT/RU99/00289

(22) Дата международной подачи:
12 августа 1999 (12.08.1999)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: АСАФОВ Александр Виленович
[RU/RU]; 117261 Москва, Ленинский пр., д. 77,
корп. 2, кв. 287 (RU) [ASAFOV, Alexandr Vilenov-
ich, Moscow (RU)]. АСАФОВА Татьяна Дмитри-
евна [RU/RU]; 117261 Москва, Ленинский пр., д.
77, корп. 2, кв. 287 (RU) [ASAFOVA, Tatyana
Dmitrievna, Moscow (RU)].

(74) Агент: КОБРЯ Наталья Васильевна; 121248 Мос-
ква, а/я 70 (RU) [KOBRYA, Nataliya Vasilievna,
Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): AT, AU,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB,
HU, IL, IN, JP, KR, KZ, MD, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SE, SG, SI, SK, TR, UA, US.

(84) Указанные государства (регионально): европейс-
кий патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Опубликована
С отчётом о международном поиске.

(48) Дата публикации настоящего исправленного ва-
рианта: 16 августа 2001

(15) Информация об исправлении:
См. Бюллетень РСТ № 33/2001 от 16 августа 2001,
Раздел II

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюл-
летеня РСТ.

(54) Title: BLOOD PLASMA REPLACEMENT SOLUTION

(54) Название изобретения: ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЙ СОСТАВ

(57) Abstract: The invention relates to medicine and is particularly directed at pharmaceutical products used to treat serious, acute and chronic lesions of the human organism which cause heavy bleeding or a loss by the blood of its functional properties, together with immunodeficiency. A blood plasma replacement solution having an immunomodulating effect is disclosed. A physiologically acceptable salt of a DNA derivative may be used as a specific bioactive component, preferably a sodium salt obtained from animal raw materials such as the milt of salmonidae and of acipenseridae. Used in addition to the main treatment procedure, the inventive pharmaceutical product stimulates hematopoiesis and myelopoiesis without causing side effects.

(57) Реферат: Изобретение относится к медицине, в частности, к области фармацевтических средств, применяемых для лечения тяжёлых острых и хронических поражений человеческого организма, влекущих потерю крови или утрату её функциональных свойств с сопутствующим состоянием иммунодефицита. Предложен плазмозамещающий раствор с иммуномодулирующим действием. В качестве специфического биоактивного компонента использована физиологически приемлемая соль производной ДНК, преимущественно – натриевая, полученная из животного сырья, такого, как молоки осетровых или лососевых рыб. Средство дополнительно к основному лечебному действию стимулирует гемо- и миелопоэз, не вызывает побочных последствий.



WO 01/12201 A1



**(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)**

**(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
22 февраля 2001 (22.02.2001)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 01/12201 A1

(51) Международная классификация изобретения⁷:
A61K 31/711, 35/14, 35/16, 35/60

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU99/00289

(22) Дата международной подачи:
12 августа 1999 (12.08.1999)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: АСАФОВ Александр Виленович
[RU/RU]; 117261 Москва, Ленинский пр., д. 77,
корп. 2, кв. 287 (RU) [ASAFOV, Alexandr Vilenov-
vich, Moscow (RU)]. АСАФОВА Татьяна Дмитри-
евна [RU/RU]; 117261 Москва, Ленинский пр., д.
77, корп. 2, кв. 287 (RU) [ASAFOVA, Tatiyana
Dmitrievna, Moscow (RU)].

(74) Агент: КОБРЯ Наталья Васильевна; 121248 Мос-
ква, а/я 70 (RU) [КОБРЯ, Nataliya Vasilievna,
Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): AT, AU,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB,
HU, IL, IN, JP, KR, KZ, MD, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SE, SG, SI, SK, TR, UA, US.

Опубликована

С отчётом о международном поиске.

*В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращени-
ям», публикуемые в начале каждого очередного выпуска
Бюллетеня РСТ.*

(54) Title: BLOOD PLASMA REPLACEMENT SOLUTION

(54) Название изобретения: ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЙ СОСТАВ

(57) Abstract: The invention relates to medicine and is particularly directed at pharmaceutical products used to treat serious, acute and chronic lesions of the human organism which cause heavy bleeding or a loss by the blood of its functional properties, together with immunodeficiency. A blood plasma replacement solution having an immunomodulating effect is disclosed. A physiologically acceptable salt of a DNA derivative may be used as a specific bioactive component, preferably a sodium salt obtained from animal raw materials such as the milt of salmonidae and of acipenseridae. Used in addition to the main treatment procedure, the inventive pharmaceutical product stimulates hematopoiesis and myelopoiesis without causing side effects.

[Продолжение на след. странице]

WO 01/12201 A1



(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности, к области фармацевтических средств, применяемых для лечения тяжелых острых и хронических поражений человеческого организма, влекущих потерю крови или утрату ее функциональных свойств с сопутствующим состоянием иммунодефицита.

Предложен плазмозамещающий раствор с иммуномодулирующим действием. В качестве специфической биоактивного компонента использована физиологически приемлемая соль производной ДНК, преимущественно- натриевая, полученная из животного сырья, такого, как молоки осетровых или лососевых рыб.

Средство дополнительно к основному лечебному действию стимулирует гемо- и миелопоэз, не вызывает побочных последствий.

5

ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЙ СОСТАВ

Область техники

10 Изобретение относится к медицине, в частности, к фармацевтическим средствам, применяемым для лечения тяжелых острых и хронических поражений человеческого организма, влекущих потерю крови или утрату ее функциональных свойств, в частности к плазмозамещающим составам.

15 Предшествующий уровень техники

 Тяжелые острые поражения человеческого организма, такие как обширные ожоги с глубоким проникновением в ткани, заражение крови продуктами распада тканей в результате тяжелых травм, обморожений, проникающих ранений и так
20 далее, тяжелые хронические поражения, такие как различного вида анемии, лейко- и тромбоцитопении, возникшие в результате облучения или отравления при радиологических или экологических катастрофах, специфической химиотерапии онкологических больных, как правило, сопровождаются
25 состоянием нарушением функционирования кроветворной системы и состоянием иммунодефицита.

 Известно также, что тяжелым острым и хроническим инфекционным заболеваниям, таким, как СПИД, гепатит В, генитальный герпес II и др., присуще стойкое состояние
30 иммунодефицита.

 Ключевой составляющей лечения таких заболеваний, помимо сопутствующей терапии очагов поражения, является трансфузионная терапия плазмозамещающими составами.

 Современные плазмозамещающие составы условно поделены
35 на четыре основных группы по назначению и функциональным свойствам, а именно: гемодинамические (противошоковые), дезинтоксикационные, растворы для белкового парентерального питания и регуляторы водно - солевого и кислотно -

щелочного состояния (Машковский М.Д., кн. "Лекарственные средства", 1983, ч.2, с.122-135, кн. "Справочник по переливанию крови и кровезаменителей", Москва, Медицина, 1982, с. 155-178).

5 Из гемодинамических плазмозамещающих составов широко применяемым является полиглюкин, представляющий освобожденную от токсичности и пирогенности средномолекулярную фракцию частично гидролизованного декстрана, растворенного в изотоническом растворе хлорида
10 натрия.

В качестве плазмозамещающего состава дезинтоксикационного действия применяются, например, гемодез или полидес, представляющие собой раствор
15 низкомолекулярного поливинилпирролидона или поливинилового спирта соответственно в солевом растворе.

В качестве растворов для белкового парентерального питания наиболее известны гидролизат казеина, гидролизин, аминокровин; каждый из которых представляет из себя смесь
20 аминокислот и простейших пептидов в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы.

Среди регуляторов водно - солевого и кислотно - щелочного состояния известны растворы дисоль, трисоль, а также водно - солевой инфузионный раствор лактасол, содержащий сбалансированный солевой состав и молочную
25 кислоту.

Известны также плазмозамещающие растворы, моделирующие дыхательные функции крови (переносчики газов крови), которые изготовлены на основе очищенного от стромальных примесей и прокоагулянтов концентрированного раствора
30 гемоглобина (Машковский М.Д., кн. "Лекарственные средства", 1983, ч.2, с.122-135). Разработана модель переноса кислорода на основе модифицированного гемоглобина (Патент US 5449759, 12.09.95), среди которых особую группу составляют эмульсии перфторана и перфурола (Вестник АН СССР, 1989, №6, с.55-64). В настоящее время разработан новый
35 плазмозамещающий раствор гемодинамического действия на

основе крахмала (Европейский патент ЕР 059633, 27.04.94, Патент US 5470841, 25.11.95).

Необходимость одновременного применения различных
лечебных манипуляций, связанных с заполнением кровяного
5 русла, восстановлением и поддержанием постоянного
артериального давления, освобождением организма от
токсинов, нормализацией кровяного стаза, обеспечением
доставки питательных веществ и кислорода, сопровождающих,
как правило, массивную кровопотерю и тяжелый шок,
10 предопределила создание целого ряда комплексных
полифункциональных плазмозамещающих составов, таких, как
раствор гемодинамического и гемопозитического действия -
полифер, или диуретического и реологического - реоглюман.

Кроме того в указанных случаях нашло широкое
15 применение плазмозамещающих составов, в которые
одновременно введены полиглюкин, повышающий артериальное
давление и удерживающий его на стабильном уровне,
реополиглюкин, нормализующий микроциркуляцию, ликвидирующий
кровенной стаз и приводящий к редепонированию эритроцитов из
20 капилляров, соединения, способствующие выведению из
организма с мочой метаболитов обмена, и лактасол,
ликвидирующий тканевой ацидоз и повышающий общий лечебный
эффект.

Однако ни один из известных плазмозамещающих составов,
25 в том числе и полифункционального действия, не обладают
способностью одновременно стимулировать систему
кроветворения и способностью восстанавливать
функционирование иммунной системы.

Раскрытие изобретения

30 В основу изобретения положена задача создания нового
плазмозамещающего состава, обладающего не только высокими
регуляторными функциями, но и обеспечивающего
восстановление и активизацию кроветворной системы с
проявлением гемокоррегирующего и иммуномодулирующего
35 эффектов и нормализацией функционирования иммунной системы,
что позволит увеличить процент выживаемости, сокращение

сроков лечения больных и быстрое восстановление количества или функциональных свойств крови.

Задача решена тем, что плазмозамещающий состав, включающий изотонический раствор, дополнительно содержит компонент гемокорректирующего и иммуномодулирующего действия со способностью активизации системы кроветворения. При этом в качестве указанного компонента он содержит физиологически приемлемую соль производной ДНК, приготовленную из животного сырья. С целью получения максимальной эффективности состава он содержит натриевую соль производной ДНК, полученную из молок осетровых или лососевых рыб.

Задача решена также тем, что плазмозамещающий состав содержит физиологически приемлемую соль производной ДНК со средней молекулярной массой $(1.5-550) \times 10^3$ Дальтон и гиперхромным эффектом (28-47)%, при этом он содержит ее в количестве $(5 \times 10^{-3} - 5)$ грамм на 1 литр изотонического раствора. При этом он содержит физиологически приемлемую соль производной ДНК в изотоническом растворе в присутствии солевого фона.

Задача изобретения решена также тем, что предложен способ получения плазмозамещающего состава, при котором изготавливают изотонический раствор с введением в него активного вещества и который отличается тем, что в изотонический раствор дополнительно вводят физиологически приемлемую соль производной ДНК, полученную из животного сырья, в количестве и при условиях, обеспечивающих эффективность раствора и сохранение его изотоничности, при этом в качестве физиологически приемлемой соли производной ДНК используют преимущественно натриевую соль.

Для повышения качества получаемого состава натриевую соль производной ДНК предварительно растворяют с получением в растворе концентрации, обеспечивающей его последующее эффективное растворение в изотоническом растворе с содержанием $(5 \times 10^{-3} - 5)$ грамм на 1 литр раствора и содержанием по весу в растворе:

белка- не более 1.5% , полисахаридов- не более 2%, РНК- не более 6%. В качестве растворителя используют дистиллированную воду или физиологический раствор.

5 Эффективность способа повышается, если в изотонический раствор вводят натриевую соль производной ДНК со средней молекулярной массой $(1.5-550) \times 10^3$ Дальтон и гиперхромным эффектом (28-47)%.

Заявляемый состав является плазмозаменителем широкого спектра действия, т.к. он позволяет использовать в качестве
10 изотонического раствора практически все известные плазмозаменители крови, а введение к нему нового компонента, обладающего одновременно гемокорректирующим и иммуномодулирующим действием, обеспечивает таким новым композициям при их применении возможность проявлять
15 совершенно новый эффект, ранее не получаемый, а именно эффект не только резкого ускорения восстановления нормальной формулы крови, но и активизации функционирования системы кроветворения в крайне сжатые сроки, что бывает особенно необходимо в крайне критических жизненно важных
20 ситуациях с последующим эффективным восстановлением иммунодефицита.

Вариант осуществления изобретения

Приготовление заявленного состава осуществляют в заводских условиях традиционным объемно-весовым методом.
25 При этом определенное весовое количество физиологически приемлемой соли производной ДНК, например, натриевой, со средней молекулярной массой $(1.5-550) \times 10^3$ Дальтон и гиперхромным эффектом (28-47)%, полученной в виде порошка с содержанием в нем белка- не более 1.5% , полисахаридов- не
30 более 2%, РНК- не более 6%, растворяют до получения необходимого объема раствора с концентрацией более 0.5 % по весу. В качестве растворителя используют дистиллированную воду или физиологический раствор. Далее раствор фильтруют, стерилизуют и добавляют в необходимом количестве в
35 кровезаменитель до получения в нем необходимой концентрации с обеспечением изотоничности раствора.

Исследования показали, что терапевтический эффект от заявляемого состава зависит от количественного содержания добавляемой в кровезаменитель компонента, например, натриевой соли производной ДНК, и его физико-химических характеристик (табл.1 и2) и значительно повышается, если в изотонический раствор вводят натриевую соль производной ДНК со средней молекулярной массой $(1.5-550) \times 10^3$ Дальтон и гиперхромным эффектом (28-47)%.

Полученный раствор представляет собой прозрачную бесцветную жидкость, не содержит механических или иных примесей, стабилен. Может подвергаться длительному хранению не менее 2-х лет. При химическом и бактериологическом контроле загрязнения отсутствуют.

Таблица №1

Выраженность терапевтического эффекта в зависимости от содержания компонента в составе кровезаменителя

Содержание компонента в кровезаменителе, %	Менее 0.5×10^{-5}	От 0.5×10^{-5} до 0.5	Более 0.5
Степень выраженности терапевтического эффекта	Резкое снижение терапевтического эффекта	Оптимальный терапевтический эффект, отсутствие осложнений	Возможность осложнений, анафилактический шок

Таблица №2

Выраженность терапевтического эффекта в зависимости от физико-химических характеристик вводимого компонента.

Средняя молекулярная масса, Д	Менее 1.5×10^3	От 1.5×10^3 до 550×10^3	Более 550×10^3
Степень выраженности терапевтического эффекта	Снижение терапевтического эффекта, увеличение токсичности	Оптимальный терапевтический эффект, отсутствие осложнений	Возможность свертывания или агрегации тромбоцитов

Проведенные экспериментально-клинические исследования позволили выявить гемокорректирующие свойства заявленного средства в условиях цитопении, вызванной цитостатиком (модель иммунодефицита на почве хронического отравления, вызванного экологическими причинами) или гамма-облучением (модель иммунодефицита, вызванного радиологическим загрязнением).

Исследования были проведены на мышах-самцах линии F_1 (CBA x $C_{57}B1$), крысах-самцах $F1$ (AMCY x Wistar) и собаках породы "Английский бигль".

В качестве цитотоксических препаратов использовали: циклофосфан отечественного производства, фармарубин производства фирмы "Фарм-Италия", цис-платин (ДДР) производства США. Облучение производили при помощи установки "Стебель-3а". Цитостатики применяли при внутрибрюшинном пути введения. При проведении экспериментов на установке "Стебель-3а" - источнике гамма облучения - мышей помещали в стеклянные камеры по 3-4 животных и вводили в зону облучения установки с расположением источников по типу "беличьего колеса". Дозиметрический контроль фиксировал перепад доз внутри контейнера не более 10%. Доза облучения составляла 6 Гр. Заявленное средство вводилось внутривенно из расчета 2 мг компонента на 1 кг веса животного.

В результате применения заявленного состава было установлено проявление гемокорректирующего и иммуномодулирующего эффектов с явно выраженной активизацией функционирования кроветворной системы.

Так, анализ морфологического состава периферической крови после применения цитостатиков показал, что заявленный состав стимулировал выброс в периферическую кровь как лимфоцитов, так и гранулоцитов. На 6-ой день количество гранулоцитов у мышей, получивших заявленный состав превышало в 3 раза этот показатель в контрольной группе (табл.3).

Влияние заявленного состава на динамику восстановления показателей крови после тотального гамма-облучения показано в табл. 4. Наблюдается статистически достоверное превышение числа лейкоцитов в периферической крови в несколько раз по сравнению с контрольной группой.

Таблица №3

Влияние заявляемого плазмозамещающего состава (С) с введенным компонентом (К) на динамику лимфоцитов и гранулоцитов в периферической крови мышей на фоне применения циклофосфана (ЦФ)

Дозы и режим применения препаратов	Фон (- 3 день)	4-й день	6-й день	10-й день	14-й день	21-й день
		Гранулоцит	(%/ абс.к-во)			
ЦФ 200мг/кг	23±7.7	3.4±2.75	52.2±4.9	35±8.8	42.4±3.85	27.1±3.4
	2690±990	56±45	3500±330	2970±750	4280±390	3200±400
ЦФ 200 мг/кг + С и К	25±3.4	4.2±2.2	64±8.2	31.6±6	38.6±7.15	29.8±2.8
2 мг/кг	2875±390	108±57	10240±1310	2780±530	3980±740	3700±350
		Лимфоциты	(%/абс.к-во)			
ЦФ 200мг/кг	69.2±8.25	83.6±4.4	26.4±3.3	42±14.8	39.4±5.5	47.4±2.9
	8930±1070	1371±72	1770±220	3560±1250	3980±560	5600±340
ЦФ 200мг/кг + С и К	71.3±5.8	74±6	20.4±3.85	48.6±6.6	48.4±8.8	66.1±5.2
2 мг/кг	8199±667	1910±160	3260±620	4280±580	4980±906	8200±650

Таблица 4

Влияние заявляемого плазмозамещающего состава (С) на динамику лейкоцитов периферической крови мышей на фоне тотального облучения в дозе 600 рад.

Доза и схема воздействия	Фон (-3 день)	2-й день	4-й день	9-й день	14-й день	22-й день
		Общее	количество	лейкоцитов	(тыс/мм ³)	
Группа контроля обл. 600 рад	14.7±1.54	4.32±0.77	1.26±0.22	1.80±0.16	1.70±0.38	6.16±2.09

Обл. 600рад +С и К 2 мг/кг	14.9±1.7	4.94±1.65	1.88±0.38	2.82±0.16	4.46±0.77	10.1±1.98
----------------------------------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Фармакокинетические исследования были проведены на мышах, для чего были разработаны условия получения и очистки вводимого в состав компонента в виде физиологически приемлемой соли производной ДНК, преимущественно, натриевой, меченой тритием. Было использовано несколько путей введения фармакологического средства, включая внутривенный.

Были исследованы концентрационная и временная зависимости распределения меченого препарата и продуктов его метаболизма в крови, плазме, форменных элементах крови, почках, печени, лимфатических узлах, селезенке, тимусе, желудке, тонкой кишке, головном мозге, кости и костном мозге. Для всех фармакокинетических кривых, описывающих изменение концентрации компонента в виде физиологически приемлемой соли производной ДНК, преимущественно, натриевой, и метаболитов в изученных органах и тканях, была характерной быстрая фаза снижения концентраций в интервале времени 3 - 6 суток. Наибольшую тропность к вводимому компоненту имели лимфатические узлы, селезенка, желудок и почки. Среднее время удерживания для органов и тканей составляло $60 \pm 2,9$ часа. Выведение компонента происходило в основном с мочой. Установлено, что основное количество вводимого компонента выводилось в первые сутки после введения препарата: 37% и 3,3% от дозы, соответственно, с мочой и калом. Далее скорость процесса выведения замедлялась и к 6-м суткам после введения состава в организме животного оставалось не более 10-15% от введенной дозы. Полностью элиминирует вводимый компонент из органов и тканей не менее, чем за 10 суток.

Были широко исследованы токсикологические свойства завляемого состава, при этом исследование проводилось в области острой токсичности на мышах, крысах собаках,

субхронической токсичности на крысах и собаках, аллергизирующего и иммунологического действия на морских свинках, эмбриотоксического и тератогенного действия на крысах, пирогенных свойств на кроликах, безвредности
5 препарата с исследованием потенциальной мутагенности и прогнозом на канцерогенез.

Исходя из полученных результатов можно заключить, что заявляемый состав с включенным в него компонентом
10 гемокоррегирующего и иммуномодулирующего действия является малотоксичным. Патоморфологические исследования показали, что изменения в органах и тканях коррелируют с величиной примененной дозы и носят обратимый характер. Заявляемый состав не обладает тератогенным, канцерогенным и эмбриотоксическим действием, не влияет на морфологический и
15 биохимический состав периферической крови, не обладает гастроинтестинальной, кардио, гепато и нефротоксичностью, не обладает местнораздражающим действием, апилогенен. Проявление токсичности состава возможно только при его применении внутривенно в недопустимо высоких дозах и
20 концентрациях. Состав не анафилактикогенен и не вызывает сенсibilизации при повторном применении.

Проведенные исследования и их анализ позволяет сделать следующие основные выводы:

- при использовании заявленного состава отмечается на фоне
25 гемокоррегирующего эффекта активизация кроветворной системы;
- в отличие от известных плазмозаменителей заявленный состав позволяет резко ускорить восстановление иммунного статуса организма;
- 30 • при использовании заявленного состава не выявлено побочных последствий и осложнений.

Были проведены также и клинические исследования заявленного состава.

В клинике было проведено исследования заявленного
35 изобретения при их применении у больных хронической анемией

и у онкологических больных с угнетением гемопоэза вследствие применения химиолучевой терапии.

В исследования больных хронической анемией были включены пациенты в возрасте старше 18-ти лет с анемиями (мужчины - число эритроцитов менее $4.0 \times 10^{12}/л$; женщины - число эритроцитов менее $3.5 \times 10^{12}/л$) на момент включения в исследование, которые или сохраняются в течение не менее 6-ти месяцев, либо периодически рецидивируют после проводимого лечения в течение 1-го года. Перед началом исследований больные проходили полное обследование с получением клинико-гематологических и биохимических данных, подтверждающих диагноз: анамнез, количество лейкоцитов, эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобин, гематокрит, лейкоцитарная формула крови, СОЭ, железо и железосвязывающая способность сыворотки, трансферрин, ферритин, медь, цинк, церулоплазмин. Также определялись клинико-иммунологические данные, характеризующие состояние иммунной системы: CD3, CD4, CD8, CD16, CD72 - лимфоциты, сывороточные иммуноглобулины, фагоцитарное число и индекс, гемолитическая активность комплемента, титр ревматоидного фактора.

Курс лечения проводили внутривенным ежедневным введением 100 - 200 мл полиглюкина с содержанием в изотоническом растворе компонента в виде натриевой соли производной ДНК в количестве, составляющем $(0.5-1.5) \times 10^{-3}\%$, в течение 3-х дней.

По окончании лечения оценка результатов проводилась по следующим критериям: состояние и самочувствие больного, динамика гематологических показателей, динамика иммунологических показателей, динамика биохимических показателей, наличие или отсутствие рецидивов заболевания в течение срока наблюдения.

В результате обобщения данных по 18-ти больным определена статистически достоверно положительная динамика с последующей нормализацией гематологических, биохимических и иммунологических показателей у 83% больных с проявлением

активизации функционирования кроветворной системы, у остальных пациентов отмечена положительная динамика показателей с невыраженным рецидивом заболевания через 40-60 дней после окончания курса лечения. У 22% больных
5 наблюдалась гипертермическая реакция с повышением температуры до 38-38.5°, которая исчезала самопроизвольно на 2 - 3-й день без применения симптоматических средств. Другие побочные последствия не наблюдались.

При исследованиях у онкологических больных была
10 отобрана группа из 14-ти человек, получающих комбинированную химиотерапию в интенсивном режиме САМ по поводу мелкоклеточного рака легкого. До начала исследования больным проводилось полное клиническое обследование: рентгенография легких, КТ печени, надпочечников, мозга,
15 сканирование скелета, биохимическое исследование крови, миелограмма.

Больные с морфологически доказанным локализованным мелкоклеточным раком легкого в первый день лечения получали: циклофосфан 1.5г/м² в/в, адриамицин 60 мг/м² в/в,
20 метотрексат 30 мг/м² в/в.

Курс лечения проводили ежедневным внутривенным введением 100 - 200 мл реополиглюкина с содержанием вводимого компонента (0.5 - 1.5)х10⁻³%, начиная со второго дня лечения в течение 5 - 10-ти дней. Анализы крови
25 проводились ежедневно со 2-го по 20-й дни, на 6-й и 10-й дни проводилась контрольная миелограмма. В период исследования больные не получали других гемостимуляторов, витамины, кортикостероиды, гемотрансфузии.

В результате обобщения данных применение заявленного
30 средства у больных мелкоклеточным раком легкого на фоне проводимой химиотерапии позволило уменьшить глубину лейко- и нейтропении, сократить их длительность, провести химиотерапию без септических осложнений и у 64% больных начинать повторные курсы химиотерапии с сокращением
35 интервала между ними на 20 - 30%. Все больные отмечали удовлетворительную переносимость препарата, у 21% больных

отмечено повышение температуры до 38° , которое исчезало самопроизвольно, не требовало применения симптоматических средств и не препятствовало дальнейшему введению препарата.

5 Ниже приведен один из примеров конкретного применения заявленного состава на больных.

Пример

10 Больная К.А.У., 1935 г.р., хроническая анемия, наблюдалась 6 месяцев, терапевтический эффект от применения известных средств непродолжителен или отсутствует. Получила курс лечения заявляемым плазмозамещающим составом в виде ежедневного внутривенного введения 200 мл полиглюкина с содержанием вводимого компонента $0.5 \times 10^{-3}\%$ в течение 3-х дней. Результаты представлены в таблице №3.

Таблица №3

	Фон	9-й день	13-й день	20-й день	50-й день
Эритроциты	3.05	3.34	3.48	3.75	4.06
СОЭ	19	52	44	24	19
Лейкоциты	3400	4400	4400	4700	5100
П/я %	4	6	2	4	5
С/я %	53	59.5	62	70	46
Эоз. %	4	1	1	1	2
Баз. %	0	0.5	0	0	0
Мон. %	5	6.5	3	6	11
Лим. %	34	26.5	33	19	36
С/я абс.	1938	2882	2816	3478	1394
Эоз. абс.	136	44	44	47	55
Баз. абс.	0	22	0	0	0
Мон. абс.	170	286	132	282	301
Лим. абс.	1156	1166	1452	893	984
CD3 %	33			40.5	
CD4 %	8			21.6	
CD8 %	29			41.2	
CD72 %	17			33.3	
CD16 %	31			24	
CD3 абс.	381			362	
CD4 абс.	92			193	
CD8 абс.	335			368	
CD72 абс.	197			297	
CD16 абс.	358			214	
Фаг. Число	90			96	
Фаг. Индекс	6.1			12	

15 В приведенном примере характерным является стойкий рост числа эритроцитов и лейкоцитов в течение 50-ти дней наблюдения, а также изменение других показателей в сторону

приближения их к норме. Отмечено стойкое улучшение самочувствия больной, исчезновение симптомов головокружения, слабости. Осложнений общего характера, а также побочного действия не наблюдалось. Все это
5 позволяет рекомендовать его для широкого использования в качестве плазмозамещающего состава с гемокорректирующими и с иммуномодулирующими свойствами.

Проведенные исследования на других больных подтвердили эффективность заявляемого состава в области активизации
10 кроветворной системы и восстановления иммунного статуса у больных, тем самым обеспечив решение поставленной перед изобретением задачи.

Применимость заявляемого изобретения

Заявляемый плазмозамещающий состав найдет широкое
15 применение в медицине в ветеринарии для лечения тяжелых острых и хронических поражений организма, влекущих потерю крови или утрату ее функциональных свойств с сопутствующим состоянием иммунодефицита.

20

25

30

35

40

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Плазмозамещающий состав, включающий изотонический
5 раствор, отличающийся тем, что он дополнительно содержит компонент гемокоррегирующего и иммуномодулирующего действия со способностью активизации системы кроветворения.

2. Плазмозамещающий состав по п.1, отличающийся тем, что в качестве указанного в п.1 компонента он содержит
10 физиологически приемлемую соль производной ДНК, приготовленную из животного сырья.

3. Плазмозамещающий состав по п.2, отличающийся тем, что он содержит натриевую соль производной ДНК.

4. Плазмозамещающий состав по п.1 или 2 или 3,
15 отличающийся тем, что он содержит физиологически приемлемую соль производной ДНК, полученную из молок осетровых рыб.

5. Плазмозамещающий состав по п.1 или 2 или 3, отличающийся тем, что он содержит физиологически
20 приемлемую соль производной ДНК, полученную из молок лососевых рыб.

6. Плазмозамещающий состав по п.1 или 2 или 3, отличающийся тем, что он содержит физиологически
25 приемлемую соль производной ДНК, полученную из молок осетровых и лососевых рыб.

7. Плазмозамещающий состав по п.1 или 2, отличающийся тем, что он содержит физиологически приемлемую соль ДНК со средней молекулярной массой $(1.5-550) \times 10^3$ Дальтон и гиперхромным эффектом (28-47)%.

8. Плазмозамещающий состав по п.2 или 6, отличающийся тем, что он содержит физиологически приемлемую соль производной ДНК в количестве $(5 \times 10^{-3} - 5)$ грамм на 1 литр изотонического раствора.

9. Плазмозамещающий состав по п.2 или 7, отличающийся
35 тем, что он содержит физиологически приемлемую соль

производной ДНК в изотоническом растворе в присутствии солевого фона.

5 10. Способ получения плазмозамещающего состава по п.1, при котором изготавливают изотонический раствор с введением в него активного вещества, отличающийся тем, что в изотонический раствор дополнительно вводят физиологически приемлемую соль производной ДНК, полученную из животного сырья, в количестве и при условиях, обеспечивающих эффективность раствора и сохранение его изотоничности.

10 11. Способ получения плазмозамещающего состава по п.9, отличающийся тем, что в качестве физиологически приемлемой соли производной ДНК вводят натриевую соль производной ДНК.

15 12. Способ по п.10, отличающийся тем, что в изотонический раствор вводят натриевую соль производной ДНК со средней молекулярной массой $(1.5-550) \times 10^3$ Дальтон и гиперхромным эффектом (28-47)%.

20 13. Способ по п.10, отличающийся тем, что физиологически приемлемую соль производной ДНК предварительно растворяют с получением концентрации в растворе, обеспечивающей его последующее эффективное растворение в изотоническом растворе с содержанием $(5 \times 10^{-3} - 5)$ грамм на 1 литр раствора и содержанием по весу в растворе:

25 белка-не более 1.5%,
полисахаридов- не более 2%,
РНК- не более 6%.

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 99/00289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 : A61K 31/711, 35/14, 35/16, 35/60 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7: A61K 31/711, 35/14, 35/16, 35/60 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SU 1635330 A3 (LENINGRADSKY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY INSTITUT GEMATOLOGII I PERELIVANYA KROVI) 15 December 1993 (15.12.93)	1-13
A	DE 3501349 A1 (BATTELLE-INSTITUT e. V.) 17 July 1986 (17.07.86) the abstract	1
A	FR 2302104 A1 (ALZA CORP.) 24 September 1976 (24.09.76), the claims	1-13
A	EP 0083469 A2 (NEOMED INC.) 13 July 1983 (13.07.83), the claims	1-13
A	WO 88/09179 A1 (SOMATOGENETICS INTERNATIONAL, INC.) 01 February 1988 (01.02.88)	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 March 2000 (14.03.00)		Date of mailing of the international search report 25 March 2000 (25.03.00)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer Telephone No.

27



28

29

30

31

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №

РСТ/ISA/210 99/00289

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/711, 35/14, 35/16, 35/60

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

A61K 31/711, 35/14, 35/16, 35/60

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	SU 1635330 A3 (ЛЕНИНГРАДСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ) 15.12.93	1-13
A	DE 3501349 A1 (BATTELLE-INSTITUT e.V.) 17.07.86, реферат	1
A	FR 2302104 A1 (ALZA CORP.) 24.09.1976, формула изобретения	1-13
A	EP 0083469 A2 (NEOMED INC.) 13.07.83, формула	1-13
A	WO 88/09179 A1 (SOMATOGENETICS INTERNATIONAL, INC.) 01.12.88	1-13

☐ следующие документы указаны в продолжении графы С.

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

A документ, определяющий общий уровень техники

E более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

O документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета

T более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 14 марта 2000 (14.03.2000)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 25 марта 2000 (25.03.2000)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности

Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1
Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Л.Конюхова

Телефон № (095)240-25-91

Форма РСТ/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)



2

3

4

5

6